

TRABAJOS ORIGINALES

Fibrosis angiocéntrica eosinofílica, enfermedad relacionada con IgG de cabeza y cuello

Eosinophilic angiocentric fibrosis, IgG-related head and neck disease

Hugo N. Cabrera¹, Silvia Pérez², María Fernanda Carriquiri² y José Casas^{1,3}

RESUMEN

La fibrosis angiocéntrica eosinofílica es una entidad inflamatoria fibrosante de las vías aéreas superiores, los senos paranasales, la órbita y las glándulas salivales y lagrimales, con repercusión cutánea en la nariz; hay deformación y obstrucción nasal, con placas eritematosas en su superficie. De rara observación, se han publicado menos de 60

casos y se incluye en el grupo de las enfermedades relacionadas con IgG4. Se presenta el caso de una mujer adulta con compromiso cutáneo facial y un cuadro obstructivo respiratorio, con concentración sérica de IgG4 normal y respuesta satisfactoria al metotrexato.

Palabras clave: fibrosis angiocéntrica, enfermedad relacionada con IgG.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 115-118

ABSTRACT

Eosinophilic angiocentric fibrosis is a fibrosing inflammatory condition of the upper airways, sinuses, orbit, salivary and lacrimal glands, with cutaneous involvement usually over the nose; there is nasal deformation and obstruction, with erythematous plaques on its surface. It is of rare observation; less than 60 cases have been published, and it is included

within the group of IgG4-related diseases. We present the case of an adult woman with facial skin involvement and respiratory obstructive symptoms, with normal serum IgG4, and a satisfactory response to methotrexate.

Key words: angiocentric fibrosis, IgG related disease.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 115-118

¹ Profesor Emérito de Dermatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

² Médica Dermatóloga

³ Médico Dermatopatólogo
Consultorio Prof. Dr. Hugo Cabrera, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Fernanda Carriquiri

E-mail: fernandacarriquiri@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/9/21

Fecha de trabajo aceptado: 20/7/22

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años, con antecedentes personales de rinitis recidivante, hipoacusia bilateral desde los 30 años y pólipos nasales operados, cuya enfermedad se inició con una obstrucción nasal del lado derecho, de 2 años de evolución. Fue tratada con antibióticos orales, sin respuesta, y mejoró con corticosteroides inyectables. Posteriormente, durante meses, evolucionó con una tumefacción nasal que le deformaba la nariz, motivo por el cual consultó al Servicio de Dermatología.

En el examen físico se observó eritema, edema e infiltración en la región nasal derecha, los cuales se extendían a la zona malar, el surco nasogeniano y el párpado inferior homolateral y le ocasionaban una sensación de tensión (Foto 1). También se podía apreciar una leve infiltración del lado izquierdo nasal. El resto del examen físico fue normal.

El estudio histopatológico informó: epidermis con leve exocitosis linfocitaria focal. En la dermis reticular podían apreciarse sectores de infiltración mononuclear

interanexial con escasos neutrófilos, predominantemente perivascular y fibrosis angiocéntrica, con algunos eosinófilos. No se evidenciaron granulomas, células atípicas ni plasmocitos. El cuadro fue informado como vinculable a una fibrosis angiocéntrica eosinofílica (Foto 2).

Se realizó la técnica de inmunohistoquímica para IgG4, que dio negativa.

La rutina de laboratorio evidenció un ligero aumento de la concentración de las gammaglobulinas en el proteinograma electroforético y de la beta-2-microglobulina. El resultado del colagenograma fue normal, incluido ANCA negativo y los niveles de IgG4 también fueron normales.

Se inició tratamiento con metilprednisona 10 mg/día, con mejoría clínica a los 2 meses, pero al suspenderse se produjo una recidiva, por lo que se inició una nueva serie asociada a dapsona 100 mg/día, que debió suspenderse al mes por la presencia de una anemia acentuada. Luego se administró colchicina 1 mg/día durante 2 meses, sin resultados favorables. Posteriormente, se indicó metotrexato 20 mg/semana y ácido

fólico 5 mg/semana en asociación con metilprednisona 10 mg/día, con muy buena respuesta.

Al año y medio, la paciente presentó inflamación y edema en la zona lagrimal derecha; sin embargo, la zona de su patología inicial (región nasal y mejilla derecha) permaneció desinflamada (Foto 3). Este cuadro no respondió a la asociación de metilprednisona (se inició con 20 mg/día y se aumentó a 40 mg/día), metotrexato 20 mg/semana y ácido fólico 5 mg/semana durante 4 semanas, ni a los antibióticos como amoxicilina-clavulánico (500 mg/125 mg cada 8 horas durante una semana) y azitromicina (500 mg/día durante 3 días).

Se solicitó una tomografía computarizada helicoidal de las órbitas y los senos paranasales, que evidenció una obstrucción en el conducto lacrimonasal derecho. Con la intención de desobstruirlo, se realizó un *bypass* de la vía lagrimal mediante dacriocistorrinostomía endoscópica. El procedimiento fue exitoso, la paciente evolucionó de manera favorable, y a los 6 meses se mantuvo estable, en tratamiento con metotrexato 20 mg/semana y metilprednisona 10 mg/día (Foto 4).

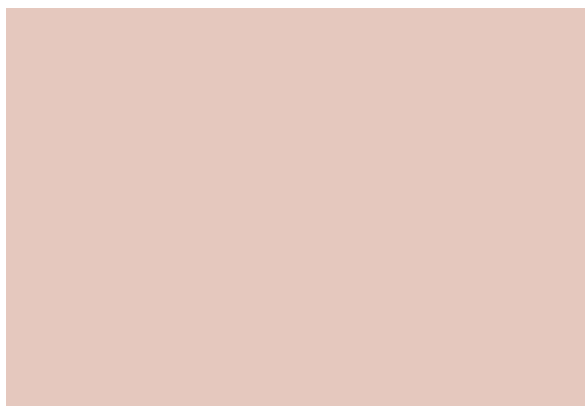


FOTO 1: Eritema, edema e infiltración en las regiones nasal, malar y palpebral derecha.

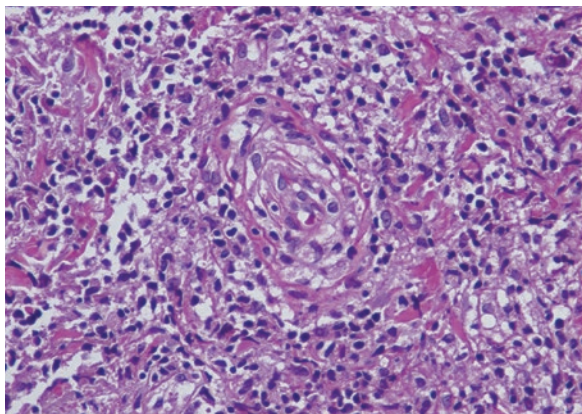


FOTO 2: Infiltración mononuclear interanexial con escasos neutrófilos, predominantemente perivascular. Fibrosis angiocéntrica (HyE, 50X).

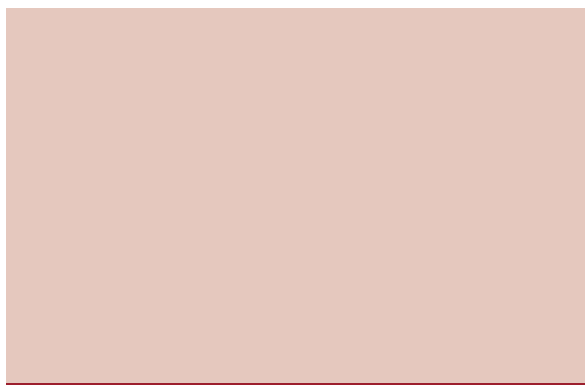


FOTO 3: Placa eritematoedematosa en la región lagrimal derecha.

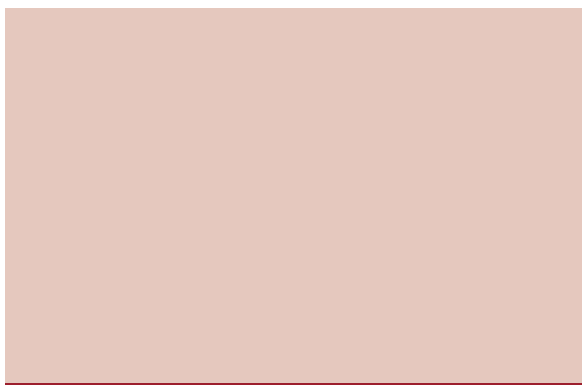


FOTO 4: Resolución de las lesiones luego de la dacriocistorrinostomía.

COMENTARIOS

Las enfermedades relacionadas con IgG son un grupo de entidades fibroinflamatorias de reciente descripción que afectan diferentes órganos. Inicialmente descritas en el páncreas, la cabeza y el cuello son el segundo sitio de más frecuente de localización, y algunas tienen una importante expresión en la piel, como la fibrosis angiocéntrica eosinofílica (FAE)¹.

La FAE es una enfermedad benigna, lentamente progresiva, que compromete la mucosa de las vías aéreas superiores, en particular el tabique nasal y los senos paranasales y, más rara vez, la órbita². También puede afectar las glándulas lagrimales y salivales. Típicamente presenta obstrucción nasal, epistaxis y deformidad nasal, como en la paciente del caso. En 1983, Holmes y Panje la describieron como “granuloma facial intranasal” y, 2 años más tarde, Roberts y Cann le dieron el nombre actual^{3,4}. Puede cursar con adenomegalias regionales, que en la paciente descrita no aparecieron. Las lesiones cutáneas suelen ubicarse en la cara o en la zona nasal (como en este caso), con infiltración y deformidad por la destrucción del cartilago. Si bien se dice que es una enfermedad “benigna”, puede ser localmente destructiva y comprometer el hueso.

El diagnóstico se fundamenta en la histopatología, donde inicialmente se ve en la submucosa o la dermis un infiltrado linfoplasmocítico y eosinófilos con predominio perivascular. Mediante inmunohistoquímica puede observarse un aumento de las células plasmáticas IgG4+. Luego comienza una fibrosis estromal concéntrica perivascular (con apariencia de “catáfilas de cebolla”), se pierde el infiltrado linfoplasmocitario y se hacen más prominentes los eosinófilos. Los hallazgos histológicos varían enormemente de acuerdo con el tejido afectado y la presentación clínica. La evolución progresiva de la fibrosis, de aspecto pseudoneoplásico, puede llevar a un daño funcional irreversible en órganos y estructuras⁵.

La etiología se desconoce, pero se la relaciona con traumatismos⁶. También se menciona una reacción de hipersensibilidad⁶.

Deshpande *et al.*, en 2011, consideraron que debía incluirse en el espectro de las enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina IgG4, pero se discute si es una enfermedad inflamatoria o proliferativa^{6,7}.

Si se examina el último consenso de 2019 para los criterios diagnósticos de las enfermedades relacionadas con IgG4, los niveles elevados de IgG4 séricos ya no se consideran esenciales, dado que son normales en un porcentaje sustancial de los pacientes (20%), como en el caso analizado. La biopsia tampoco es un requisito,

dado que en algunas ocasiones es difícil de obtener. Además en el 37% de los casos carece de los típicos hallazgos histopatológicos y en más del 40% no alcanza los cortes previamente definidos para los infiltrados de células plasmáticas IgG4+. El diagnóstico se fundamenta en los signos clínicos, serológicos y radiológicos⁸.

Los diagnósticos diferenciales incluyen principalmente la granulomatosis con poliangitis (Wegener), debido a que ambas enfermedades pueden presentar deformidad nasal y estenosis subglótica; se diferencian porque la primera es una vasculitis sistémica en cuya histología hay granulomas y necrosis, que no se ven en la FAE. Otras patologías para tener en cuenta son el síndrome de Churg-Strauss, la leishmaniasis, la sarcoidosis, la enfermedad de Sjögren, la enfermedad de Kimura, el granuloma facial y el eritema *elevatum diutinum*.

La paciente carecía de síntomas sistémicos que hicieran sospechar granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, sarcoidosis o alguna enfermedad infecciosa granulomatosa. Asimismo, en la histopatología no se observaron granulomas ni necrosis y los estudios de laboratorio con colagenograma, incluido ANCA, fueron negativos.

Si bien el granuloma facial y el eritema *elevatum diutinum* también figuran como diagnósticos diferenciales, hoy se considera que la FAE, el granuloma facial (tanto en su localización facial como extrafacial) y el eritema *elevatum diutinum* son diferentes expresiones del mismo cuadro⁹. También se describió la asociación con la paquimeningitis hipertrofica idiopática¹⁰.

El tratamiento consiste en la cirugía (en las mucosas), los corticosteroides sistémicos o intralesionales, y los inmunosupresores como micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida, leflunomida, metotrexato y tacrolimus. La elección de la dapsona, como opción terapéutica en nuestro caso, se basó en su acción antiinflamatoria y en su eficacia informada en el tratamiento del granuloma facial, entidad que, como dijimos, se considera parte del mismo espectro patológico. No fue posible evaluar su eficacia porque se debió suspender la medicación ante la aparición de anemia. Luego la administración de metotrexato, en asociación con los corticosteroides sistémicos, permitió controlar la enfermedad.

La terapéutica debe mantenerse durante meses o años. Recientemente, se incluyó el rituximab como tratamiento de elección por su acción sobre los linfocitos CD20 positivos¹⁰. No obstante, la tasa de recurrencia es alta y se requiere el seguimiento del paciente a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulholland GB, Jeffery CC, Satija P, Colé DWJ. Immunoglobulin G4-related diseases in the head and neck; a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;44:24-26.
2. Gorostis S, Bacha M, Gravier S, Raguin T. Right ethmoid eosinophilic angiocentric fibrosis with orbital extension. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(5):351-354.
3. Holmes DK, Panje WR. Intranasal granuloma faciale. *Am J Otolaryngol.* 1983;4:184-186.
4. Roberts PF, Cann BG. Eosinophilic angiocentric fibrosis of the upper respiratory tract; a mucosal variant of granuloma faciale? A report of three cases. *Histopathology.* 1985;9:1217-1225.
5. Thompson LD, Heffner DK. Sinonasal tract eosinophilic angiocentric fibrosis: a report of three cases. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:243-248.
6. Ahn J, Flanagan M. Eosinophilic angiocentric fibrosis. A review and update of its association with immunoglobulin G4-related disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1560-1563.
7. Deshpande V, Khosroshahi A, Nielsen GP, Hamilos DL, et al. Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:701-706.
8. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, et al. The 2019 American College Rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:7-19.
9. Xiang JK, Fang RY, Zhang S, Yan Y, et al. Image gallery: concomitant eosinophilic angiocentric fibrosis and granuloma faciale. *Br J Dermatol.* 2018;178: e395.
10. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Immunoglobulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmatic antibodies effectively treated with rituximab. *J Clin Neurosci.* 2015;22:1038-1040.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Piense en: NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA y elija una opción

María de la Paz Gonella del Carril, Mariam Yisell Bazán y María Belén Godoy

Residencia de Dermatología, Hospital de Clínicas Pte. Nicolás Avellaneda, San Miguel de Tucumán, Tucumán



Las respuestas en pág. 128